1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ebixa 5 mg potahované tablety
Ebixa 10 mg potahované tablety
Ebixa 15 mg potahované tablety
Ebixa 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 5 mg, což odpovídá 4,15 mg memantinu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 10 mg, což odpovídá 8,31 mg memantinu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 15 mg, což odpovídá 12,46 mg memantinu.
Jedna potahovaná tableta obsahuje memantini hydrochloridum 20 mg, což odpovídá 16,62 mg memantinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta
5 mg potahované tablety jsou bílé až téměř bílé oválně podlouhlé potahované tablety s vytištěným „5“ na jedné straně a „MEM“ na straně druhé.
10 mg potahované tablety jsou světle žluté až žluté oválné potahované tablety s půlící rýhou a vytištěným “1 0“ na jedné straně a “M M“ na druhé straně. Tabletu je možné rozdělit na stejné dávky.
15 mg potahované tablety jsou oranžové až šedooranžové oválně podlouhlé potahované tablety s vytištěným „15“ na jedné straně a „MEM“ na straně druhé.
20 mg potahované tablety jsou světle červené až šedočervené oválně podlouhlé potahované tablety s vytištěným „20“ na jedné straně a „MEM“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba dospělých pacientů se střední až těžkou formou Alzheimerovy choroby.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušeností s diagnostikou a léčbou demence Alzheimerova typu.

<u>Dávkování</u>

Podmínkou zahájení léčby je dostupnost pečovatele, který pravidelně sleduje užívání léčivého přípravku pacientem. Diagnóza musí být stanovena podle soudobých diagnostických postupů. Snášenlivost a dávkování memantinu by měly být pravidelně posuzovány, nejlépe během tří měsíců po zahájení terapie. Klinický přínos memantinu a snášenlivost léčby pacientem by měly být nadále pravidelně vyhodnocovány podle současných doporučení pro léčbu. Udržovací terapie memantinem může pokračovat, dokud je přínosná a pacientem snášená. Ukončení léčby memantinem by mělo být zváženo, pokud není terapeutický účinek již patrný nebo pokud pacient léčbu přestal snášet.

Dospělí:

Titrace dávky

Doporučená úvodní dávka je 5 mg denně, která je postupně zvyšována během prvních 4 týdnů léčby a dosahuje doporučenou udržovací dávku následujícím způsobem:

Týden 1 (den 1-7)
Pacient by měl užít jednu 5 mg potahovanou tabletu jednou denně (bílé až téměř bílé oválně podlouhlé) po dobu 7 dnů.

Týden 2 (den 8-14)
Pacient by měl užít jednu 10 mg potahovanou tabletu jednou denně (světle žluté až žluté, oválné) po dobu 7 dnů.

Týden 3 (den 15 – 21)
Pacient by měl užít jednu 15 mg potahovanou tabletu jednou denně (šedooranžové, oválně podlouhlé) po dobu 7 dnů.

Týden 4 (den 22-28)
Pacient by měl užít jednu 20 mg potahovanou tabletu denně (šedočervené, oválně podlouhlé) po dobu 7 dnů

Maximální denní dávka je 20 mg denně.

Udržovací dávka

Doporučená udržovací dávka je 20 mg jednou denně.

Starší osoby
Na základě poznatků z klinických studií je doporučená dávka pro pacienty starší 65 let 20 mg denně (20 mg jednou denně), jak je uvedeno výše.

Snížená funkce ledvin: U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 50 – 80 ml/min) není třeba upravovat dávku. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 – 49 ml/min) by denní dávka měla být 10 mg. Pokud je tato dávka pacientem minimálně týden dobře snášena, může být dle schématu nastavování dávky zvýšena na 20 mg denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 5 – 29 ml/min) by denní dávka měla být 10 mg.

Snížená funkce jater: U pacientů s mírně až středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh A a Child-Pugh B) není třeba upravovat dávku. Nejsou k dispozici údaje o užívání memantinu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Podávání přípravku Ebixa není doporučeno u pacientů se závažnou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace
Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ebixa by se měl podávat perorálně jednou denně a měl by se užívat ve stejnou dobu každý den. Potahované tablety se mohou užívat s jídlem bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost je doporučována u pacientů s epilepsií, s předchozí anamnézou křečí nebo u pacientů s predispozičními faktory pro epilepsii.

Neměla by probíhat současná léčba antagonisty N-methyl-D-aspartátu (NMDA), jako jsou amantadin, ketamin nebo dextromethorfan. Tyto léčivé látky působí na stejném receptorovém systému jako memantin, nežádoucí účinky (hlavně v oblasti centrálního nervového systému (CNS)) by tudíž mohly být častější nebo výraznější (viz bod 4.5).

Přítomnost některých faktorů, jež mohou zvýšit pH moči (viz bod 5.2 Eliminace), vyžaduje pečlivé sledování pacienta. Tyto faktory zahrnují: zásadní změny stravovacích zvyklostí, např. přechod z masité stravy na vegetariánskou, nebo požití velkého množství alkalizujících žaludečních pufrů. Zvýšení pH moči může nastat též při renální tubulární acidóze (RTA) nebo při závažné infekci močových cest způsobené bakterií rodu *Proteus.*

Z většiny klinických studií byli vyloučeni pacienti s nedávno prodělaným infarktem myokardu, nekompenzovaným městnavým srdečním selháním (NYHA III-IV) nebo neléčenou hypertenzí. Proto jsou u těchto pacientů pouze omezené zkušenosti, a případná léčba by měla probíhat za jejich pečlivého sledování.

Ebixa obsahuje sodík

Jedna tableta tohoto přípravku obsahuje 1 mmol sodíku (23 mg), takže je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k farmakologickému působení a mechanismu účinku memantinu mohou nastat tyto interakce:

- Mechanismus účinku naznačuje, že účinky L-dopy, dopaminergních agonistů a anticholinergik se mohou zvýšit při současné léčbě antagonisty NMDA, mezi něž patří memantin. Účinek barbiturátů a neuroleptik se může snížit. Při současném podání memantinu s myorelaxancii dantrolenem nebo baklofenem může dojít k ovlivnění jejich účinku, což může vyžadovat úpravu dávky.
- Současné užití memantinu a amantadinu není vhodné, vzhledem k riziku farmakotoxické psychózy. Obě léčivé látky jsou chemicky podobní antagonisté NMDA. To může platit též pro ketamin a dextromethorfan (viz bod 4.4). Byla publikována jedna kasuistika vztahující se k možnému riziku kombinace memantin a fenytoin.
- Některé další léčivé látky, jako cimetidin, ranitidin, prokainamid, chinidin, chinin a nikotin, které využívají stejný kationtový transportní systém v ledvinách jako amantadin, mohou případně interagovat s memantinem, což vede k možnému riziku zvýšení plazmatických hladin.
- Existuje možnost sníženého vylučování hydrochlorothiazidu v séru, pokud je memantin užíván společně s hydrochlorothiazidem nebo s jakoukoli kombinací, která hydrochlorothiazid obsahuje.
- V postmarketingových studiích bylo zaznamenáno několik ojedinělých případů zvýšení hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících současně warfarin. Ačkoliv nebyla nalezena přímá souvislost, doporučuje se pečlivé sledování protrombinového času nebo INR u pacientů současně léčených perorálními antikoagulancii.

Ve studiích farmakokinetiky (FK) při podávání jednotlivé denní dávky mladým zdravým dobrovolníkům nebyla prokázána interakce léčivá látka – léčivá látka při současném užívání glyburidu/metforminu nebo donepezilu.

V klinických studiích mladých zdravých dobrovolníků nebyl prokázán případný vliv memantinu na farmakokinetiku galantaminu.

Memantin neinhibuje *in vitro* žádný z těchto systémů: CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monooxygenázu s flavinem, epoxidhydrolázu ani sulfatační pochody.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Údaje o podávání memantinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech naznačují možnost zpomalení nitroděložního růstu při dávkách identických nebo mírně vyšších než těch, které jsou užívány u lidí (viz bod 5.3). Míra případného rizika u lidí není známa. Memantin by se neměl v těhotenství užívat, pokud to není zcela nezbytné.

Kojení
Není známo, zda se memantin vylučuje do mateřského mléka, ovšem pokud se uváží lipofilita léčivé látky, je průnik do mateřského mléka pravděpodobný. Ženy užívající memantin by neměly kojit.

Fertilita
Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky memantinu na mužskou a ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Střední až těžká forma Alzheimerovy choroby obvykle narušuje schopnost řízení motorových vozidel a omezuje ovládání strojů. Navíc Ebixa má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, takže by ambulantní pacienti měli být upozorněni, aby věnovali řízení vozidel a ovládání strojů zvýšenou pozornost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
Do klinických studií byli zahrnuti pacienti s mírnou až těžkou demencí; z toho 1784 pacientů bylo léčeno přípravkem Ebixa a 1595 pacientů užívalo placebo. Celkový výskyt nežádoucích účinků se nelišil u pacientů užívajících přípravek Ebixa v porovnání s pacienty užívajícími placebo. Nežádoucí účinky byly mírné až střední závažnosti. Nejčastější nežádoucí účinky, jejichž frekvence výskytu byla vyšší ve skupině léčené přípravkem Ebixa v porovnání se skupinou přijímající placebo, byly: závratě (6,3% v porovnání s 5,6%), bolest hlavy (5,2% v porovnání s 3,9%), zácpa (4,6% v porovnání s 2,6%), somnolence (3,4% v porovnání s 2,2%) a hypertenze (4,1% v porovnání s 2,8%).

V každé skupině jsou četnosti výskytu nežádoucích účinků seřazeny dle klesající závažnosti.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků
Nežádoucí účinky uvedené v tabulce se vyskytly v klinických studiích s přípravkem Ebixa nebo po jeho uvedení na trh.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů s použitím následující klasifikace: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100, <1/10), méně časté (≥1/1 000, <1/100), vzácné (≥1/10 000, <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny dle klesající závažnosti.

TŘÍDY ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ	ČETNOST	NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK
Infekce a infestace	Méně časté	Mykotické infekce
Poruchy imunitního systému	Časté	Přecitlivělost na přípravek
Psychiatrické poruchy	Časté Méně časté Méně časté Není známo	Somnolence Zmatenost Halucinace[1] Psychotické reakce[2]
Poruchy nervového systému	Časté Časté Méně časté Velmi vzácné	Závratě Poruchy rovnováhy Poruchy chůze Záchvaty
Srdeční poruchy	Méně časté	Srdeční selhání
Cévní poruchy	Časté Méně časté	Hypertenze Žilní trombóza/trombembolismus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Časté Méně časté Není známo	Zácpa Zvracení Pankreatitida[2]
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Není známo	Zvýšené hodnoty jaterních testů Hepatitia
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté Méně časté	Bolest hlavy Únava

[1]Halucinace byly pozorovány častěji u pacientů s těžkou Alzheimerovou chorobou.
[2]Ojedinělá hlášení z postmarketingových studií.

Alzheimerova choroba bývá spojována s výskytem deprese, sebevražedných představ a sebevraždy. V postmarketingových studiích byly tyto účinky hlášeny u pacientů léčených přípravkem Ebixa.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním v klinických studiích nebo po uvedení přípravku na trh jsou pouze omezené.

Známky předávkování
V případě významného předávkování (200 mg a 105 mg/den, po dobu 3 dnů) se objevily pouze příznaky: únava, slabost a/nebo diarea či předávkování proběhlo bez příznaků. Při požití dávek, které nepřesáhly 140 mg či nebyly známé, se projevilo ovlivnění centrálního nervového systému (zmatenost, otupělost, somnolence, vertigo, agitovanost, agresivita, halucinace a poruchy chůze) a/nebo trávicího traktu (zvracení a diarea).

V případě nejvyššího předávkování pacient přežil požití úhrnné dávky 2000 mg memantinu se známkami ovlivnění centrálního nervového systému (kóma trvající 10 dní, později diplopie a agitovanost). Pacientovi byla poskytnuta symptomatická léčba a plazmaferéza. Pacient přežil bez následků.

V případě jiného významného předávkování pacient požil 400 mg memantinu perorálně a uzdravil se bez následků. U pacienta se objevily příznaky ovlivnění funkce centrálního nervového systému: neklid, psychóza, zrakové halucinace, zvýšená pohotovost ke křečím, somnolence, stupor a bezvědomí.

Léčba
V případě předávkování je léčba symptomatická. Neexistuje specifické antidotum. Mohou být užity standardní lékařské postupy k odstranění léčivé látky, např. gastrická laváž, podání aktivního uhlí (přerušení případného enterohepatálního oběhu), acidifikace moči a forsírovaná diuréza.

Pokud se projeví známky a příznaky nadměrné stimulace centrálního nervového systému (CNS), měla by být pečlivě zvážena symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psychoanaleptika. Ostatní léky proti demenci, ATC kód: N06DX01

Přibývají důkazy, že narušená činnost glutamátergní neurotransmise, zvláště na NMDA receptorech, přispívá k projevu příznaků a postupné progresi onemocnění v neurodegenerativní demenci.

Memantin je nekompetitivní antagonista receptorů NMDA, závislý na napětí, se středně silnou afinitou. Upravuje účinky patologicky zvýšené excitačně působící hladiny glutamátu, která může vést k dysfunkci neuronů.

Klinické studie
Do stěžejní klinické studie monoterapie memantinem bylo zahrnuto 252 ambulantních pacientů se střední až těžkou formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre Mini Mental State Examination - MMSE před léčbou 3 – 14). Studie prokázala příznivý vliv 6měsíční léčby memantinem ve srovnání s placebem (analýza pozorovaných případů dle Clinician´s Interview Based Impression of Change (CIBIC-plus): p=0,025; Alzheimer´s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADLsev): p=0,003; Severe Impairment Battery (SIB): p=0,002).

Do stěžejní klinické studie léčby pacientů s mírnou až střední formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre MMSE před léčbou 10-22) monoterapií memantinem bylo zahrnuto 403 pacientů. Pacienti léčení memantinem vykazovali statisticky významně lepší účinek oproti pacientům užívajícím placebo na primární cílové parametry ve 24. týdnu (Last Observation Carried Forward, LOCF): Alzheimer´s Disease Assessment Scale (ADAS-cog) (p=0,003) a CIBIC-plus (p=0,004). Do jiné monoterapeutické studie mírné až střední formy Alzheimerovy choroby bylo náhodně zařazeno 470 pacientů (celkové skóre MMSE před léčbou 11 – 23). V prospektivně definované primární analýze nebylo ve 24. týdnu dosaženo statistické významnosti v ovlivnění primárních cílových parametrů účinnosti.

Metaanalýza 6 placebem kontrolovaných, 6měsíčních studií fáze III se střední až těžkou formou Alzheimerovy choroby (celkové skóre MMSE před léčbou < 20) prokázala statisticky významný příznivý účinek memantinu ve třech oblastech: kognitivní, celkové a funkční; přičemž v meta-analýze byli zahrnuti pacienti léčeni pouze memantinem nebo současně stabilní dávkou inhibitorů acetylcholinesterázy. Pokud u pacientů docházelo ke zhoršení ve všech třech oblastech, výsledky ukázaly statisticky významný rozdíl účinku; ke zhoršení ve všech třech oblastech docházelo dvakrát častěji u pacientů užívajících placebo ve srovnání s pacienty léčenými memantinem, který působí preventivně proti zhoršení (21% v porovnání s 11%, p<0,0001).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Memantin má absolutní biologickou dostupnost přibližně 100%. t_{max} je 3 až 8 hodin. Nic nenasvědčuje ovlivnění absorpce memantinu potravou.

Distribuce
Při denních dávkách 20 mg se plazmatická koncentrace memantinu v ustáleném stavu pohybuje v rozmezí 70-150 ng/ml (0,5-1 µmol) s velkými interindividuálními odchylkami. Při užívání denních dávek v rozmezí 5-30 mg byla vypočítána průměrná hodnota poměru mozkomíšní mok (CSF)/sérum ve výši 0,52. Distribuční objem je zhruba 10 l/kg. Přibližně 45 % memantinu se váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace
V krevním oběhu člověka se nachází 80 % memantinu v nezměněné formě. Hlavními metabolity v organismu člověka jsou N-3,5-dimethyl-gludantan, směs isomerů 4- a 6-hydroxy-memantinu a 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantan. Žádný z těchto metabolitů nevykazuje aktivitu NMDA antagonisty. *In vitro* nebyl zjištěn žádný metabolický pochod katalyzovaný cytochromem P 450.

Ve studii p.o. podání značeného memantinu ^{14}C bylo průměrně 84 % podané dávky detekováno během 20 dnů, více než 99 % se vyloučilo ledvinami.

Eliminace
Eliminace memantinu probíhá podle jednoduché exponenciální křivky s terminálním poločasem $t_{½}$ 60 až 100 hodin. U dobrovolníků s normální funkcí ledvin činí celková clearance (Cl_{tot}) 170 ml/min/1,73 m² a je částečně dosažena tubulární sekrecí.

V ledvinách dochází též k tubulární reabsorpci, pravděpodobně zprostředkované kationtovými transportními proteiny. Podíl renální eliminace memantinu v prostředí zásadité moči se může snížit o koeficient 7-9 (viz bod 4.4). Zásaditá moč může být následkem zásadní změny stravovacích zvyklostí,

např. při přechodu z masité stravy na vegetariánskou nebo při požití velkého množství alkalizujících žaludečních pufrů.

Linearita
Studie u dobrovolníků prokázaly lineární farmakokinetiku v dávkovém rozmezí 10-40 mg.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy
Při dávce 20 mg denně dosahují hladiny memantinu v CSF hodnoty inhibiční konstanty memantinu (k_i), která je 0,5 µmol v mozkové kůře čelního laloku člověka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V krátkodobých studiích na potkanech způsobuje memantin podobně jako jiní antagonisté NMDA neuronální vakuolizaci a nekrózu (Olneyovy léze) pouze při dávkách, které vedou k velmi vysokým maximálním sérovým koncentracím. Vakuolizaci a nekróze předcházela ataxie a jiné preklinické známky. Jelikož tyto jevy nebyly pozorovány při dlouhodobých studiích s hlodavci ani s jinými živočišnými druhy, není znám jejich význam pro klinickou praxi.

Oftalmologické nálezy byly rozporně zjištěny ve studiích toxicity po opakovaném podání u hlodavců a psů, nikoli však u opic. Při specifických oftalmoskopických vyšetřeních v rámci klinických studií s memantinem nebyly objeveny žádné oční změny.

U hlodavců byla pozorována fosfolipidóza u plicních makrofágů způsobená hromaděním memantinu v lyzozomech. Tento jev je znám i u jiných léčivých látek s kationtovými amfifilními vlastnostmi. Existuje možnost souvislosti mezi kumulací memantinu a vakuolizací pozorovanou v plicích. Tento jev byl pozorován jen při vysokých dávkách u hlodavců. Klinický význam těchto zjištění není znám.

Standardní testování memantinu neprokázalo jeho genotoxicitu. V dlouhodobých (celoživotních) studiích prováděných na myších a potkanech nebyly nalezeny důkazy pro kancerogenitu. Memantin nebyl teratogenní u potkanů a králíků ani při dávkách toxických pro březí samice a neprokázal žádný nepříznivý vliv na plodnost. U potkanů byl zaznamenán pomalejší růst plodu při dávkách stejných nebo mírně vyšších, než které jsou užívány u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety pro potahované tablety 5/10/15/20 mg:
Mikrokrystalická celulosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potah tablety pro potahované tablety 5/10/15/20 mg:
Hypromelosa
Makrogol 400
Oxid titaničitý

Další pro potahované tablety 10 mg:
Žlutý oxid železitý

Další pro potahované tablety 15 mg a 20 mg:
Žlutý a červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Balení obsahuje 28 potahovaných tablet v 4 PVDC/PE/PVC/Al-blistru nebo PP/Al-blistrech se 7 potahovanými tabletami síly 5 mg, 7 potahovanými tabletami síly 10 mg, 7 potahovanými tabletami síly 15 mg a 7 potahovanými tabletami síly 20 mg.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/219/022
EU/1/02/219/036

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. května 2002
Datum prodloužení registrace: 15. května 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.